



# フェノール・ズルフォンフタレイン尿中排泄曲線の研究

著者	磯野 恒雄
号	3
発行年	1959
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/17515">http://hdl.handle.net/10097/17515</a>

氏 名 いま の つね お  
磯 野 恒 雄

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭和 34 年 3 月 25 日

学位授与の根拠法規 学位規則第 5 条第 1 項

研究科，専攻の名称 東北大学大学院医学研究科

学 位 論 文 題 目 フェノール・ズルフオンフタレイン尿中  
排泄曲線の研究

指 導 教 官 東北大学教授 中 村 隆

論 文 審 査 委 員 東北大学教授 中 村 隆

東北大学教授 桂 重 次

東北大学教授 鳥 飼 竜 生

## 論文内容要旨

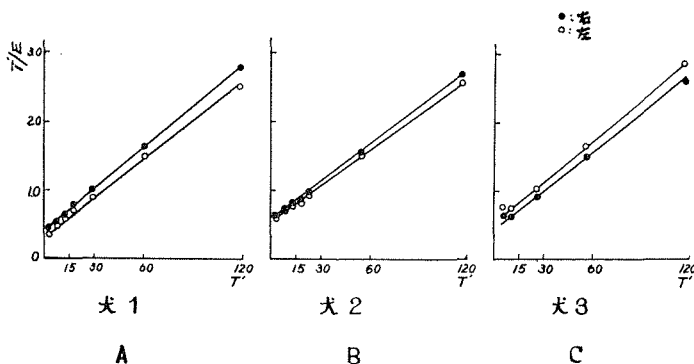
フェノール・ズルフオンフタレイン (以下 PSP と略す) 試験は Rowntree and Geraghty によつて始められ、その後 Chapman and Halsted によつて今日の方法に改良されたものであるが、手技が簡単である為に腎臓の一般機能検査法として広く普及している。しかも信頼性も大であり、又腎血漿流量 (RPF) ともよく相関を示すもので、腎機能検査法としての価値も高い。

PSP 試験の成績判定は経験的に各時間に於ける色素排泄量の多少によつて行はれるのみで、理論的に排泄曲線を解析し、これによつて成績を検討しようという様な試みは少ない。PSP 色素が腎臓以外に於いても排泄される事は既に Olivet and Profer によつて報告された所である。PSP 尿中排泄量は腎に於ける色素排泄能に支配されると共に腎外性排泄因子の影響を強くうけ、腎外性因子の強弱によつてその尿中排泄量に可成りの変動が見られる。故に PSP 試験の結果を正確に評価する為には、腎外性因子の関与する事の最も少ない点を選ぶか、或いはこれを除外して考える必要がある。腎外性因子の影響を除外する為には、一つには血中濃度を測定して、クリアランス値として表す方法であり、他は色素排泄曲線を解析して腎外性因子の関与する事の最も少ない点を選び、或いはその形から腎性因子と腎外性因子とを区別して評価する方法とがある。前者に就いては既に PSP クリアランス法が行はれているが、手技が煩雑で、PAH-クリアランスの存在する今日あえて PSP クリアランスを測定する意義は極めて薄弱であると考えられる。PSP 試験の基本的な特長はその簡便性にあるからである。後者に就いては Robson や Dominguez 等の考えを応用して、排泄曲線を指数函数として獲え、排泄曲線の理論的取扱を試みるものもあるがこの場合には尿中総排泄量を推定する必要がある。尿中総排泄量の推定は必ずしも容易でなく、色素初発時間に依るズレもあつて、理論式として指数函数を実測値にあてはめる場合には可成りの無理は免れない。かかる理由から著者は先づ動物実験、次いで臨床例を用いて PSP 尿中排泄曲線を求め、これを解析して、次の諸点に就いて明かにする事が出来た。

### (I) 動物実験によつて求められた色素排泄曲線の実験方程式

PSP 静注後、これが尿中出现するのに若干の時間を必要とし、又左右の腎臓によつて、その機能に差がある。この為に生ずる誤差は臨床例では除き惜いので、犬を使用し、観血的に左右の輸尿管に別々にビニール管を挿入して色素排泄の時間的経過を観察した。色素初発時間は 2 分 7 秒～4 分 52 秒である。15 分排泄量は左右を合計して 30.7～41.0%, 120 分排泄量は 84.7～89.5% であつた。左右差は色素初発時間、各時間値ともいづれも大差は認められなかつた。

色素初発後時間  $T'$  と排泄量  $E$  との比  $T'/E$  を求め、これと時間  $T'$  との関係を見るといづれも直線関係が認められる (第 1 図)。故に求める実験方程式は



第 1 図 動物実験より求めた PSP 排泄曲線、 $T'/E$ 、 $T$  の関係は直線性を示す。

$$E = \frac{T'}{a + bT'} \dots\dots\dots (1)$$

となる。これは一種の双曲線で  $a, b$  は定数である。原点を通り

$$T' = -\frac{a}{b} \dots\dots\dots (2)$$

及び

$$E = \frac{1}{b} \dots\dots\dots (3)$$

の二本の漸近線を有する。又  $(T'/E, T')$  直線と  $y$  軸との交点の座標は

$$\frac{T'}{E} = a, \quad T' = 0$$

であり  $x$  軸との交点の座標は

$$\frac{T'}{E} = 0, \quad T' = -\frac{a}{b}$$

である。この事から、 $a, b$  は図形的に求める事が出来る。

(II) 定数  $a, b$  に就て

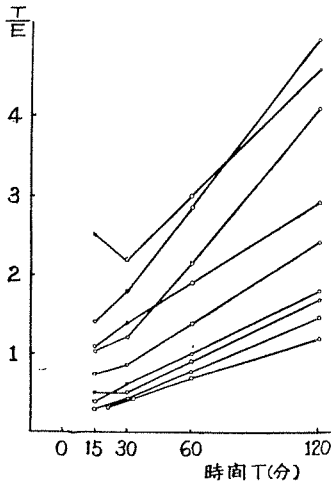
式 (1) を時間  $T'$  について微分すると、

$$\frac{dE}{dT'} = \frac{a}{(a + bT')^2} \dots\dots\dots (4)$$

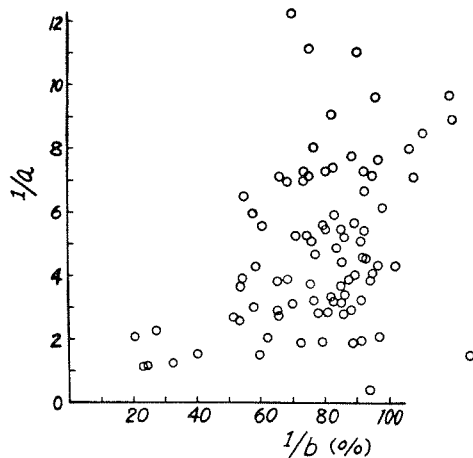
となり排泄率は一種の放物線をなす事が判る。ここで

$$T' = 0$$

とおくと、



第2図 臨床例によつて求めた PSP 排泄曲線。腎機能の広い範囲にわたつて、 $T/E, T$  直線の直線性が保たれている。15 分値の屈曲は色素初発時間に基づくものである。採尿異常は直線性の乱れとして容易に発見指摘できる。



第3図  $1/a$  と  $1/b$  の関係。 $1/a$  が低値を示す場合でも、 $1/b$  は腎外排泄によつて可成りの高値を示しうる。

$$\frac{dE}{dT'} \Big|_{T=0} = \frac{1}{a} \dots\dots\dots (5)$$

で、定数  $a$  は  $T=0$  に於ける色素の排泄率を示す事が判る。

又  $T' \longrightarrow \infty$

とすると

$$E_{t=\infty} = \frac{1}{b} \dots\dots\dots (6)$$

で、定数  $b$  は色素の尿中総排泄量の逆数を表わすものである。総排泄量は腎機能の優劣の外に腎外性排泄の多少によつて可成りの変動を示すものである。  $1/a$  と  $1/b$  との関係を見ると、  $1/a$  が高値を示す症例では  $1/b$  も常に高値を示すが、  $1/a$  が低値の場合には  $1/b$  はかならずしも低値を示すとは限らず、腎外性排泄の衰えた場合には可成りの高値を示す事がある。

異なる時間  $T_1, T_2$  とその時間に於ける排泄量  $E_1, E_2$  から、定数  $a, b$  は次の如き式で求める事ができる。

$$b = \left( \frac{T_1'}{E_1} - \frac{T_2'}{E_2} \right) \Big/ (T_1' - T_2') \dots\dots\dots (7)$$

$$a = \frac{T_2'}{E_2} - \frac{T_2'}{(T_1' - T_2')} \left( \frac{T_1'}{E_1} - \frac{T_2'}{E_2} \right) \dots\dots\dots (8)$$

### (III) 投与量の影響

投与量を 6 mg, 18 mg, 30 mg と増加した場合の排泄曲線の変化を見るに、いづれの負荷量に於いても双曲線関係が成立する。この場合の定数  $a, b$  の変化を検討すると、投与量の増加に従つて  $1/a, 1/b$  はいづれも直線的に増加する。即ち

$$\frac{1}{a} = KD \dots\dots\dots (9)$$

但し  $K$  は比例定数、 $D$  は投与量である。

$P_{T=0}$  を  $T=0$  に於ける PSP の血中濃度、 $V$  を Volium of Distribution とすると

$$D = P_{T=0} \cdot V \dots\dots\dots (10)$$

であるから

$$\frac{1}{a} = K V P_{T=0} \dots\dots\dots (11)$$

ここで

$$KV = A \dots\dots\dots (12)$$

とおくと式 (11) は

$$\frac{dE}{dT} = \frac{1}{a} = A P_{T=0} \dots\dots\dots (13)$$

となる。投与量  $D$  を変化せしめると、 $P_{T=0}$  も変化するから式 (13) は更に一般的に書き改めて、

$$\frac{dE}{dT} = AP \dots\dots\dots (14)$$

ここで定数  $A$  はその定義よりクリアランス値を示す。即ち排泄率は血漿濃度に比例する事が判る。PSP の排泄率がその血漿濃度に比例する事は既に Smith 等, Shannon 等によつて、PSP クリアランスの研究より報告された所であるが、尿中色素排泄曲線の解析からも同様の結論を得ることができた。

Møller and Bedö によると 3 mg, 6 mg, 12 mg, 18 mg と投与量を増加せしめると 15 分

に於ける排泄量は減少し、投与量の増加によりクリアランス値が低下するが如き結果を示し、著者の実験の結果と異なるが、Smith や Shannon 等の結果より考えても、この程度の負荷量にて  $A$  は一定で排泄率の減少が起るとは考えにくい。

式 (9) より

$$\frac{1}{a} = A \frac{D}{V} \dots\dots\dots (15)$$

が得られる。 $D$  は  $6\text{ mg}$  と一定であり、 $V$  は体重に比例する量と考えられるから、 $1/a$  は PSP の体重当りのクリアランス値を示す事が判る。

色素の尿中総排泄量を示す定数  $1/b$  も同様に投与量  $D$  に比例し、直線的に増加する。従つて  $a/b$  は投与量に関係なく一定の値を示す。この事は腎外性排泄も又腎臓に於けると同様に、投与量に比例して増加する事を示している。

#### (IV) 色素初発時間による排泄曲線のずれ

動物実験では色素尿中出现時間を測定し、色素初発後の時間  $T'$  を使用して、 $T'/E$  と  $T'$  との間に直線関係のある事を証明したのであるが、臨床例に於ては色素初発時間の測定は困難で、尿道カテーテルを使用して測定する事も可能であるが、手技が著るしく煩雑となり、簡便性と云う点で本来の目的とも抵触する。この為、注射後時間  $T$  をもつて  $T'$  に代える訳であるが、この場合の誤差について考える必要がある。

色素初発時間  $t$  を無視する為に起る  $(T/E, T)$  直線のズレ  $G$  は理論的に

$$G = \frac{T}{E} - \frac{T'}{E} = \frac{-at}{T-t} \dots\dots\dots (16)$$

によつて与えられる。即ちズレ  $G$  は  $T$  の短い場合に大で、 $T$  が増加するに従つて双曲線的に減少する。15 分値に於ける誤差が最も大きく、60 分、120 分値では少で、出現時間に基づく誤差は無視出来る。故に定数  $a, b$  を求める場合には 60 分、120 分値を使用すると良い。臨床例の  $(T/E, T)$  直線が 15 分値の所で曲つているのはこの為と考えられる。色素出現時間  $t$  の延長によつて誤差  $G$  は急速に増加する。又腎機能が衰え  $1/a$  が減少すると  $G$  は増大する。

排泄曲線のズレを利用して色素初発時間  $t$  を逆に計算する事も理論的に可能である。しかし  $(T/E, T)$  直線の直線性の乱れは初発時間  $t$  の外にも種々の原因によつて起るものであり、実際問題としてこれを求める事は無意味である。

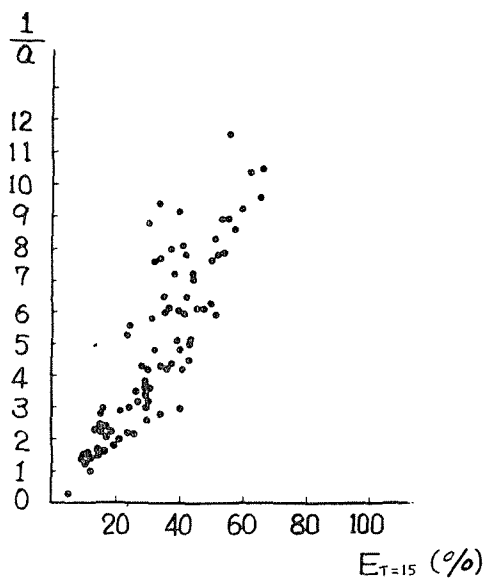
#### (V) PSP 各時間値と RPF, $1/a$ との関係

式 (15) の如く、定数  $1/a$  は PSP クリアランスに比例するから、PSP 検査の成績は  $1/a$  をもつて表す事が最も適切であると考えられる。色素初発時間の影響の少ない 120 分値、と 60 分値を用いて、式 (1) から  $a$  を求める事は極めて容易である。

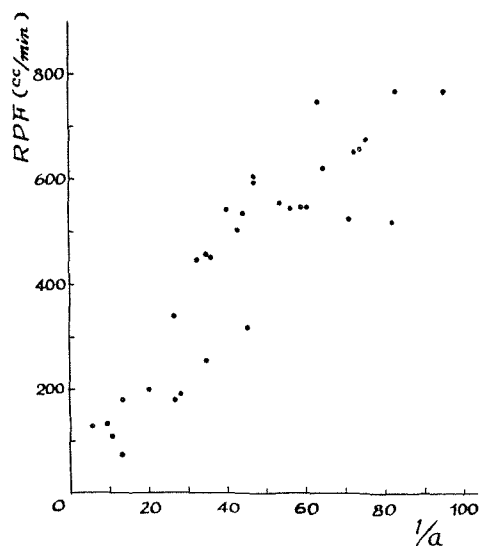
PSP 各時間値は実験方程式 (1) より明かな様に時間  $T$  の短い、PSP 値程、腎の色素排泄能を忠実に示し、時間  $T$  が長くなると腎外性排泄量の多少によつて可成りの変動が見られる。従つて PSP 60 分値、120 分値は腎機能の良い場合は常に高値を示すが、腎機能の悪い場合でも、腎外性排泄量の低い場合には可成りの高値を示すもので、この為に 60 分、120 分値は成績判定には不適当で、30 分、15 分値によつて評価するのがよい。15 分値は時間  $T$  の最も短い測定値ではあるが、時間  $T$  の短い為に色素初発時間の影響が強いので 30 分値との間に優劣はつけ難い。

PSP 各時間値と RPF との関係を見ると  $1/a$ 、15 分、30 分、60 分、120 分値の順に相関係数が高く、15 分値、30 分値が各時間値の内では優れている事が判る。特に  $1/a$  は  $r=0.79$  で最も高値を示し、その優秀性を示すものである。

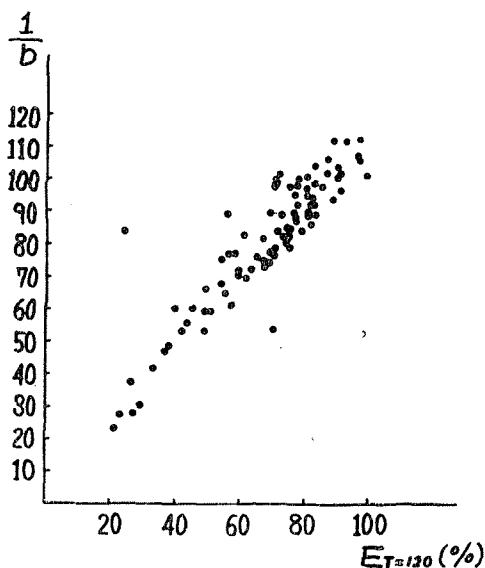
各時間値と  $1/a$  との相関関係を見ると 15 分値 ( $r=0.77$ )、30 分値 ( $r=0.72$ ) で、同程度の相関を示している。これに対して 120 分値、60 分値ではその相関はむしろ  $1/b$  と高い。120 分



第4図  $1/a$  と PSP 15分値との関係. ( $\gamma=+0.77$ )



第5図  $1/a$  と RPF との関係. ( $\gamma=+0.79$ )



第6図  $1/b$  と PSP 120 分値との関係.  
( $\gamma=+0.97$ )

値と  $1/b$  との相関係数は  $r=0.97$  である.

#### (VI) 総 括

PSP 尿中排泄曲線の実験方程式を求め、これが一種の双曲線で腎性因子と腎外性因子とによつて規定される二つの定数をもつ事を知つた。これによつて PSP 試験を理論的に取扱ひうる事となり、成績判定に1つの根拠を与える事が出来た。PSP 排泄率の血中濃度に比例する事を排尿曲線の上よりも証明し得た。又色素静注より尿中にこれが出現するに要する時間—色素出現時間による誤差も理論的に処理可能となつた。臨床的には、実験方程式の定数  $1/a$  が PSP クリアランスに比例して、最も優れた指標であり、各時間値を使用する場合には 15 分値、30 分値が好ましい理由を明らかにする事が出来た。又色素出現時間、採尿時間遅延、コボシ、膀胱遺残

尿等の異常は  $(T/E, T)$  直線の直線性の乱れとして容易に発見指摘可能となつた。

## 審 査 結 果 要 旨

PSP 試験は腎臓の一般機能検査法として信頼性も悪くなく、手技の簡単な事とあいまって広く普及している。その排泄に関する基礎的研究の多い反面、PSP 検査に対する理論的研究は非常に少なく、その判定は専ら経験的なのに支配されていて、この為に曖昧な点も少なくない。

PSP 各時間値の意味や、それら相互の関係を明かにし、より合理的な判断を行うためには PSP 尿中排泄曲線を理論的に解析し、これによつて PSP 検査を解釈する事が要望される。

PSP 尿中排泄曲線を指数函数として獲え、PSP 試験の理論的解明を試みるものもあるが、これは PSP 尿中総排泄量の推定に無理があり不適当と考えられる。著者等は犬を用い実験的に、又臨床例を用いて PSP 尿中排泄曲線を求め、これを解析し次の諸点に就いて明かにする事が出来た。

色素注射後時間（正確には膀胱色素初発後時間） $T$  と PSP 尿中排泄量  $E$  との関係、即ち PSP 尿中排泄曲線は一種の双曲線と考えられる。この双曲線関係は腎機能正常のものから異常のものまで、広い範囲にわたつて成立する。その実験方程式は

$$E = \frac{T}{a + bT}$$

で表はされる。 $a, b$  は定数である。

$a$  と PSP-クリアランス値  $A$  との関係は

$$\frac{1}{a} = A \cdot \frac{D}{V}$$

ここで  $D$  は投与量 (6mg),  $V$  は Volium of Distribution で、 $V$  は体重に比例すると考えられるから、 $1/a$  は体重当りのクリアランス値を示すものと云える。従つて PSP 検査の成績は  $1/a$  をもつて表わす事が最も適当だと考えられる。 $b$  は色素の尿中総排泄量の逆数を示す。即ち  $a$  は腎性因子のみによつて定るが、 $b$  は腎性排泄の外に腎外性因子の影響をうけるもので、 $1/a$  が大、即ち腎機能の良い症例では常に  $1/b$  は高値を示すが、 $1/a$  の低い症例では  $1/b$  はかなりずしも低値を示さず、腎外性排泄が衰えている場合には可成りの高値を示すものである。

PSP 投与量の変化によつて (6, 18, 30 mg)  $a$  は投与量に反比例して減少する。この事は PSP 排泄率が血中濃度に比例する事を示し、PSP クリアランス法を用いて得た Smith 等, Shannon 等の結論と一致する。

$E/T, T$  を夫々  $x, y$  軸にとると、PSP 尿中排泄曲線の直線化が可能である。採尿時間の遅延、膀胱遺残尿、採尿の際のこぼれ等はいづれも直線性の乱れとして表われるので、容易にこれを発見指摘する事が出来る。

色素注射から、これが膀胱に表われる迄に要する時間、色素初発時間によつて排泄曲線に若干のズレを生ずる。理論的にズレは時間  $T$  の短い程、腎機能  $1/a$  の低い程、初発時間  $t$  の長い程大である。この為臨床例に於いては  $E/T, T$  直線は  $T=15$  分の所で屈曲する場合が多い。

PSP 尿中排泄量は実験方程式から時間  $T$  の大なる程腎外性排泄因子の影響を強く受ける。従つて 60 分、120 分値は腎外性因子の影響が強く、成績判定には適当でなく、時間の短い 15 分値、30 分値によつて成績判定が行われる事が好ましい。15 分値は 30 分値よりも時間が短い、色素出現時間に基づく誤差が大であつて、この為にその優秀性は 30 分値と同程度であると考えられる。腎血漿流量 (RPF) と各時間値とを比較すると 15 分値、及び 30 分値が最もよく相関を示す。又  $1/a$  と PSP 各時間値との関係も、15 分値、30 分値の相関が最も密である。これに反して 120 分値は  $1/b$  と高い相関が見られる。